

### Les microsphères contenant de l'yttrium 90 (TheraSphere® et SIR-Spheres®) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire inopérable

#### Sommaire

- ✓ Les microsphères contenant l'élément radioactif yttrium 90 ( $Y^{90}$ ) sont injectées dans l'artère hépatique. Elles émettent un rayonnement ionisant de forte intensité directement au site du carcinome hépatocellulaire inopérable, le cancer hépatique primitif le plus fréquent.
- ✓ Des données probantes limitées provenant de plusieurs séries de cas indiquent que le traitement palliatif par les microsphères marquées à l' $Y^{90}$  réduit la taille des tumeurs et allonge la survie.
- ✓ Dans certains cas, le traitement par l' $Y^{90}$  peut réduire la taille de la tumeur au point de rendre l'exérèse chirurgicale ou la transplantation possible.
- ✓ Bien que le traitement par les microsphères contenant de l' $Y^{90}$  soit en général bien toléré, des complications graves et plusieurs décès attribuables au traitement sont survenus. Le resserrement des critères de sélection des patients ainsi que des modifications techniques de l'administration des microsphères se sont traduits par la diminution du risque de complications et de décès.
- ✓ Compte tenu de la nature complexe de la sélection des patients et des aspects techniques du traitement par les microsphères contenant l' $Y^{90}$ , le traitement nécessite l'expertise d'une équipe multidisciplinaire.

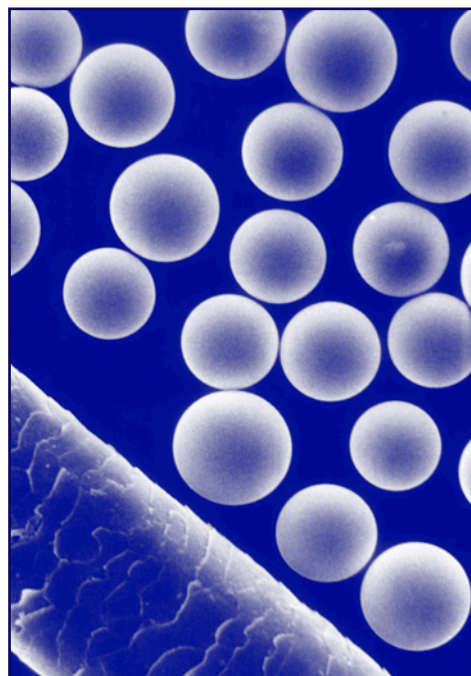
#### Contexte

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer hépatique primitif le plus fréquent. Il apparaît habituellement en présence d'hépatopathie chronique, particulièrement d'hépatite virale<sup>1</sup>. Ce cancer est fulgurant,

particulièrement si l'hépatopathie chronique et la cirrhose sont présentes<sup>2</sup>. Souvent, la maladie est au stade avancé au moment du diagnostic<sup>1,3</sup>. Le délai de survie médian au diagnostic varie de 6 à 20 mois<sup>2</sup>.

#### La technologie

L'administration intrahépatique (dans le foie) de microsphères renfermant l'élément radioactif yttrium 90 ( $Y^{90}$ ) est un traitement palliatif émergent du cancer hépatique primitif inopérable.



Avec la permission de MDS Nordion Inc.

Image microscopique de microsphères marquées à l'yttrium 90 et d'un cheveu

Les microsphères sont injectées dans l'artère qui amène le sang au foie par l'entremise d'un cathéter inséré dans l'aîne. Elles peuvent se répandre dans tout le foie ou se limiter à certaines zones, où elles se logent dans les artéioles hépatiques (des branches de l'artère) pour bloquer l'apport de sang à la tumeur par embolisation des vaisseaux sanguins qui nourrissent la tumeur. Elles

exercer également un effet radiothérapeutique en émettant un rayonnement bêta qui détruit le tissu tumoral local en épargnant les tissus sains environnants. L' $^{90}\text{Y}$  a une demi-vie de 64,2 heures et une pénétration tissulaire moyenne de 2,5 mm. Après sa désintégration en zirconium 90 stable, les microsphères inertes, non biodégradables, demeurent dans le foie<sup>3</sup>.

Le traitement par les microsphères contenant de l' $^{90}\text{Y}$  des métastases hépatiques des cancers colorectal et neuroendocrine n'est pas abordé ici.

## Stade de la réglementation

Deux produits constitués de microsphères marquées à l' $^{90}\text{Y}$  sont disponibles sur le marché : TheraSphere<sup>®</sup> (MDS Nordion, Ottawa) et SIR-Spheres<sup>®</sup> (Sirtex Medical Limited, Lane Cove, Australie). Seul TheraSphere est commercialisé au Canada.

TheraSphere a été homologué en février 2005 au titre de dispositif médical de classe III destiné au traitement du cancer hépatique quand il est possible de positionner le cathéter dans l'artère hépatique (entretien personnel du 25 juillet 2007 avec Sarah Chandler, Bureau des matériels médicaux, Santé Canada, Ottawa). Auparavant, TheraSphere a été homologué au Canada en tant que médicament<sup>4</sup>.

En 1999, la Food and Drug Administration aux États-Unis a accordé à TheraSphere une exemption pour motif humanitaire dans la radiothérapie ou comme mesure néoadjuvante avant la chirurgie ou la transplantation dans le CHC inopérable, lorsqu'il est possible de positionner le cathéter artériel hépatique<sup>5</sup>. TheraSphere a bénéficié de l'autorisation de commercialisation dans l'Union européenne en 1998<sup>5</sup>.

SIR-Spheres n'est pas commercialisé au Canada. Aux États-Unis, la FDA a autorisé, en 2002, l'usage intrahépatique de SIR-Spheres, avant sa commercialisation, en concomitance avec la floxuridine, dans le traitement des métastases hépatiques du cancer colorectal<sup>6</sup>. L'emploi de SIR-Spheres dans le traitement du CHC chez nos

voisins du Sud est un usage hors indication. Le produit a fait l'objet de l'autorisation réglementaire en Australie en 1998 et dans l'Union européenne en 2002 dans le traitement du cancer hépatique avancé inopérable (entretien personnel du 6 mai 2007 avec Heather Winslade, Sirtex Medical Ltd., Lane Cove, Australie).

## Groupe cible

Au Canada en 2003, 820 cancers hépatiques primitifs ont été diagnostiqués, et la maladie a entraîné 460 décès. Ce cancer frappe plus les hommes que les femmes, dans une proportion de trois hommes pour une femme<sup>7</sup>. Malgré que le CHC soit plutôt rare en Amérique du Nord, son incidence a augmenté avec la hausse de la fréquence des hépatites C et B<sup>8</sup>.

## Pratique actuelle

La thérapeutique du CHC englobe quatre options : l'exérèse, la transplantation, l'ablation et l'embolisation. Le choix de l'option thérapeutique repose sur la stadification tumorale et l'étendue de l'insuffisance hépatique<sup>9</sup>. L'exérèse chirurgicale de la tumeur ou la transplantation hépatique se traduisent par un taux de réponse complète élevé et une guérison potentielle<sup>3</sup>. Seuls 20 % des CHC sont opérables, la chirurgie étant impossible dans les autres cas en raison de l'étendue de la maladie ou de l'insuffisance hépatique<sup>3,10</sup>. Quand à la transplantation, elle dépend de la disponibilité d'organes<sup>3</sup>.

L'ablation par injection percutanée d'éthanol et l'ablation par radiofréquence sont indiquées dans le CHC inopérable non avancé<sup>3</sup>. La maladie disséminée est traitée par embolisation par cathétérisme artériel, qui interrompt l'apport sanguin à la tumeur par occlusion ou embolisation de l'artère hépatique. La chimioembolisation désigne la technique alliant l'embolisation par cathétérisme artériel à l'injection de médicaments anticancéreux combinés au lipiodol (agent de contraste). La chimioembolisation allonge la survie dans une proportion modeste dans certains cas<sup>3,9,11,12</sup>, et elle est devenue le traitement de référence du CHC inopérable<sup>11</sup>.

Le Consortium sur la radioembolisation et la brachythérapie en oncologie a publié dernièrement des lignes directrices concernant les microsphères contenant du  $Y^{90}$  dans le traitement du cancer du foie. Les lignes directrices, dont l'élaboration a été soutenue par des subventions éducatives sans restrictions de l'industrie, précisent les critères de sélection des candidats au traitement par les microsphères à l' $Y^{90}$  : un cancer hépatique primitif inopérable, la tumeur confinée au foie et une espérance de vie supérieure à trois mois<sup>13</sup>.

## Données probantes

Les deux marques de microsphères à l' $Y^{90}$  n'ont pas été comparées entre elles sur le plan de l'efficacité<sup>13</sup>. Aucun essai clinique comparatif et à répartition aléatoire (ECR) ne compare TheraSphere ou SIR-Spheres à d'autres options thérapeutiques dans le CHC. Le tableau 1 renferme une synthèse de l'information tirée des séries de cas les plus vastes. Ces séries de cas ne disent rien de la qualité de vie après le traitement.

Une étude de cohorte mentionne l'amélioration modeste du bien-être fonctionnel et de la qualité de vie associée à la santé chez 14 personnes trois mois après le traitement par TheraSphere, comparativement à 14 patients traités par l'injection de cisplatine dans l'artère hépatique ( $p < 0,001$ ). Six mois après le traitement, il n'y a plus de différence significative du point de vue de la qualité de vie globale associée à la santé ou de celui du taux de survie entre les deux groupes<sup>14</sup>.

## Effets indésirables

Le traitement par les microsphères d' $Y^{90}$  est assez bien toléré selon toute apparence. Un syndrome postembolisation, léger, se manifestant par de la fatigue, de la nausée et de la douleur abdominale, est fréquent dans les trois jours suivant le traitement<sup>13</sup>. TheraSphere, qui renferme une plus petite quantité d'embolisant, ne cause pas de douleur abdominale en règle générale<sup>11</sup>. La fatigue temporaire représente l'effet indésirable le plus couramment rapporté<sup>15,16</sup>. La diarrhée, la fièvre de faible intensité, les tremblements, les frissons, la lymphopénie, la thrombocytopénie, la baisse

d'hémoglobine transitoire et des anomalies de la fonction hépatique comptent au nombre des autres effets indésirables<sup>15-17</sup>. L'hépatopathie induite par le rayonnement peut survenir dans les 30 à 90 jours suivant le traitement, avec l'apparition de fibrose ou de cirrhose, d'ascite, d'hypertension portale, de varices et d'élévation des enzymes hépatiques permanente<sup>13</sup>. Le risque de cette hépatopathie est plus grand quand la maladie est étendue et que les tumeurs sont multiples.

Les complications majeures sont occasionnées par la dérivation (shunt) accidentelle de microsphères du foie dans les poumons, le tractus digestif ou le pancréas. Cette dérivation peut causer un ulcère peptique, une pancréatite, une cholécystite, une pneumonie ou une hépatite par rayonnement<sup>15,18,19</sup>. Plusieurs décès, vraisemblablement attribuables au traitement, sont survenus dans les premiers temps de l'administration du traitement par les microsphères à l' $Y^{90}$ <sup>20,21</sup>. L'incidence du rayonnement hors de la zone cible est réduite au minimum par le recours à l'angiographie et à la dosimétrie<sup>13</sup>.

## Administration et coût

Même si TheraSphere et SIR-Spheres sont tous deux des produits radiothérapeutiques contenant de l' $Y^{90}$ , leurs caractéristiques physiques, leur mécanisme d'action et les modalités de leur administration sont différents.

### TheraSphere

TheraSphere consiste en des microsphères de verre où l' $Y^{90}$  est un composant fondamental. La microsphère est de diamètre moyen de 25 microns ( $\mu\text{m}$ ), et elle renferme l'élément radioactif à raison de 2 500 becquerels (Bq), la mesure du rayonnement émis. La dose d'irradiation recommandée dans le foie va de 80 Gy à 150 Gy (dose absorbée), et elle est déterminée en fonction de la masse du tissu hépatique cible et la présence et l'étendue de la cirrhose. La dose doit être modifiée selon la dérivation vasculaire vers les poumons<sup>15</sup>. Une cure du traitement correspond à l'administration de un à huit millions de microsphères. Cette quantité est insuffisante pour causer l'occlusion de l'artère hépatique principale<sup>13</sup>.

TheraSphere se présente en flacons composés d'une tunique externe en acrylique, renfermant 0,6 mL d'eau stérile. Il est disponible en six doses, allant de 3 GBq à 20 GBq, et il est commandé et livré en fonction du délai de désintégration du contenu en vue de l'activité thérapeutique voulue à la date d'administration prévue. Chaque dose est conditionnée dans une trousse d'administration et un système de guidage à usage unique. Les établissements qui utilisent le produit obtiennent également la trousse d'accessoires réutilisables qui comprend une boîte de protection en acrylique, un socle, des outils de manutention et des dosimètres.

### **SIR-Spheres**

Les microsphères marquées à l' $Y^{90}$  SIR-Spheres sont en résine. La sphère, dont le diamètre varie de 20  $\mu\text{m}$  à 60  $\mu\text{m}$ , renferme l'élément radioactif à raison de 50 Bq. Le flacon, protégé par un pot de plomb, renferme de 40 millions à 80 millions de microsphères  $Y^{90}$  dans 5 mL d'eau stérile. Le contenu du flacon est étalonné en fonction d'une dose d'irradiation de 3 GBq par l' $Y^{90}$  à la date de traitement prévue; l'activité du contenu doit cependant être vérifiée à l'aide d'un calibrateur, et la dose peut être modifiée à la pharmacie nucléaire en ajoutant de l'eau stérile<sup>11,18</sup>. La dose s'accompagne de la trousse d'administration.

La dosimétrie de SIR-Spheres repose sur le nombre et la distribution des tumeurs<sup>18</sup>, ou sur une méthode de calcul en fonction de la surface corporelle<sup>13</sup>; la dose est modifiée si le sang est dérivé vers les poumons afin d'éviter la pneumonie par rayonnement. La cure de traitement correspond en moyenne à 40 millions à 60 millions de microsphères, assez pour provoquer l'embolisation artérielle<sup>13</sup>.

#### **a) Investigation préalable**

- L'angiogramme qui évaluera l'apport sanguin au foie et vérifiera la voie d'administration<sup>18,28</sup>.
- L'examen par rayonnement nucléaire à l'aide d'un traceur radioactif (macroagrégats d'albumine marquée au technétium 99) avant chaque cure de

traitement pour mesurer la proportion de la dérivation (fuite) potentielle de microsphères d' $Y^{90}$  du foie aux poumons et au tractus digestif. La dose de SIR-Spheres diminue quand la dérivation aux poumons est  $>10\%$ , et le traitement est contre-indiqué lorsque la dérivation est  $>20\%$ <sup>18</sup>. TheraSphere est contre-indiqué si les poumons sont exposés à plus de 30 Gy de rayonnement pendant la cure<sup>19</sup>. En présence de dérivation au tractus digestif, les vaisseaux sanguins sont obstrués par un serpentín ou un gel moussant pour réduire au minimum le risque de gastrite et d'ulcération par rayonnement des suites de la fuite de microsphères. TheraSphere et SIR-Spheres sont contre-indiqués si la dérivation digestive ne peut être colmatée<sup>15,17</sup>.

- Le tomодensitogramme ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie, essentiel au calcul de la dose. Ce calcul repose sur le volume hépatique pour ce qui est de TheraSphere, et sur la quantité et le volume des tumeurs en ce qui concerne SIR-Spheres<sup>15</sup>. La tomographie par émission de positons (TEP) sera utile pour clarifier l'IRM ou le tomодensitogramme le cas échéant<sup>13</sup>.
- Les analyses sanguines nécessaires pour évaluer la fonction hépatique et mesurer les marqueurs tumoraux<sup>13</sup>.

TheraSphere et SIR-Spheres sont contre-indiqués quand le cancer est disséminé hors du foie, en présence d'insuffisance hépatique grave ou d'occlusion de la veine porte<sup>18,19</sup>. TheraSphere est en outre contre-indiqué en présence d'ascite, d'insuffisance respiratoire ou lorsque le cathétérisme de l'artère hépatique est impossible<sup>19</sup>. Pour sa part, SIR-Spheres est contre-indiqué s'il y a eu un traitement hépatique par rayonnement ou chimiothérapie par la capécitabine deux mois auparavant ou n'importe quand après le traitement par SIR-Spheres<sup>18</sup>.



**Tableau 1 : Résultats de séries de cas sur TheraSphere ou SIR-Spheres dans le carcinome hépatocellulaire**

Série de cas	Nombre de patients (n)	Survie médiane	Réponse
<b>TheraSphere</b>			
Dancey et collab., 2000 <sup>21</sup>	22 9 patients de stade Okuda I* 11 patients de stade Okuda II	54 semaines	La taille de la tumeur diminue de >50 % chez 3 patients. Un patient présente une réponse complète, soit la disparition de tous les signes cliniques et radiographiques de la tumeur. 3 décès, sans doute imputables au traitement. Les causes en sont la pneumonie par rayonnement, l'insuffisance hépatique et l'hépatite.
Carr, 2004 <sup>22</sup>	65 42 patients de stade Okuda I 23 patients de stade Okuda II	Patients de stade Okuda* I (n=42) : 649 jours (comparaison historique † 244 jours) Patients de stade Okuda II (n=23) : 302 jours (comparaison historique 64 jours)	Diminution notable du réseau vasculaire de la tumeur chez 42 patients. Apparition de cholécystite aiguë chez 2 patients, nécessitant la cholécystectomie. 8 cas d'aggravation de l'ascite (grande quantité de liquide dans l'abdomen). 42 décès dont 21 pour cause d'insuffisance hépatique, 6 de la progression du CHC et 3 de métastases. Parmi ceux-ci, un décès est imputable au traitement, deux y sont probablement attribuables et un y est potentiellement lié.
Geschwind et collab., 2004 <sup>20</sup>	80 (patients à faible risque choisis dans une base de données sur 108 patients) 54 patients de stade Okuda I 26 patients de stade Okuda II	Patients de stade Okuda I (n=54) : 628 jours Patients de stade Okuda II (n=26) : 384 jours (p=0,02) ‡	4 patients ont subi une transplantation hépatique après le traitement. Un patient est mort des suites de l'insuffisance hépatique potentiellement attribuable au traitement. Deux cas de cholécystite aiguë nécessitant une cholécystectomie.
Salem et collab., 2005 <sup>23</sup>	43 21 patients de stade Okuda I 22 patients de stade Okuda II	Patients de stade Okuda I (n=21) : 24,4 mois Patients de stade Okuda II (n=22) : 12,5 mois (p<0,0001)	La taille de la tumeur diminue de >50 % chez 20 patients. 6 cas de toxicité de niveau 3 liée à la bilirubine et 3 cas d'ascite de niveau 3.
Goin et collab., 2005 <sup>6</sup>	121 Groupe à faible risque (n=88) Groupe à risque élevé (n=33)	466 jours dans le groupe à risque faible (n=88) contre 108 jours dans le groupe à risque élevé (n=33) (taux de risque de 6,0; IC 95 % : 3,6 à 10,1; p<0,0001)	Dans l'ensemble, 22 patients sont décédés dans les trois mois suivant le traitement; du nombre des décès, 12 dans le groupe à risque élevé ont probablement été causés par les complications du traitement.
Kulik et collab., 2006 <sup>24</sup>	35 (un sous-groupe formé de patients sélectionnés dans un groupe de 150 personnes traitées dans le but précis de réduire l'ampleur du cancer en vue d'une transplantation hépatique, de l'exérèse chirurgicale ou de l'ablation par radiofréquence)	800 jours La survie à un an, deux ans et trois ans est respectivement de 84 %, de 54 % et de 27 %.	La taille de la tumeur diminue de >50 % chez 17 patients. 19 patients inadmissibles à la transplantation sont jugés admissibles après le traitement par TheraSphere. 8 patients subissent une transplantation et un l'exérèse par la suite. Un cas de toxicité de niveau 3 liée à la bilirubine.
<b>SIR-Spheres</b>			
Lau et collab., 1994 <sup>25</sup>	18	30,6 semaines (concernant tous les patients traités par SIR-Spheres)	Diverses doses de rayonnement; survie médiane de 55,9 semaines quand la dose est >120 Gy et de 26,2 semaines quand la dose est <120 Gy (p=0,005). Deux patients avec extension tumorale extrahépatique sont décédés, l'un deux mois, l'autre quatre mois suivant le traitement par SIR-Spheres.
Lau et collab., 1998 <sup>26</sup>	71	9,4 mois (gamme de 1,8 à 46,4 mois)	La taille de la tumeur diminue de 50 % chez 19 patients. 4 patients ont pu subir l'exérèse résiduelle chirurgicale à la suite de la régression du cancer sous l'effet du traitement; deux d'entre eux jouissent d'une rémission complète. 50 décès : 32 des suites de la maladie résiduelle ou d'une récurrence, 4 de métastases osseuses, 4 de métastases pulmonaires, 3 d'insuffisance hépatique, 4 de l'hémorragie causée par des varices oesophagiennes et un d'une cause étrangère. La septicémie provoquée par une cholécystite aiguë a causé un décès potentiellement imputable au traitement. Un patient est décédé après l'exérèse de la tumeur résiduelle.
Sangro et collab., 2006 <sup>27</sup>	24	7 mois	La taille des tumeurs visées par le traitement diminue chez 19 patients, en général de 30 %. Apparition de nouvelles tumeurs hépatiques chez 9 patients dans un délai médian de trois mois. 3 décès : deux d'une atteinte hépatique attribuable au traitement et un d'une cholédocholélithiase peut-être imputable au traitement.

\* Okuda désigne un système de stadification du cancer hépatique; † Un groupe historique formé de personnes traitées dans le passé tient lieu de groupe témoin dans la comparaison du point de vue de la survie avec des personnes traitées par des microsphères marquées à l'<sup>90</sup>Y; ‡ Pour les besoins de la comparaison entre des patients de stade Okuda I et des patients de stade II.

### **b) Administration**

Si les deux lobes sont cancéreux, le traitement prend la forme d'une seule perfusion hépatique ou de cures unilobaires séquentielles<sup>13</sup>. Les microsphères d' $Y^{90}$  sont acheminées au foie par un cathéter, inséré dans l'aîne, qui remonte l'artère fémorale jusqu'à l'artère hépatique sous guidage fluoroscopique (imagerie par rayons x). L'intervention se déroule sous sédation en soins ambulatoires au service de radiologie<sup>28,29</sup>. Après l'administration de SIR-Spheres, un examen de tomographie monophotonique d'émission confirme l'arrivée à la destination<sup>18</sup>. En règle générale, le patient sort de l'hôpital le jour même, parce que le rayonnement bêta émis par les microsphères d' $Y^{90}$  ne nécessite pas le confinement à l'établissement par mesure de sécurité<sup>15</sup>.

### **c) Suivi**

Le patient subit des épreuves de laboratoire et un examen d'imagerie 30 jours suivant le traitement afin d'évaluer la réduction tumorale. Une seconde cure est prévue dans l'autre lobe si la réponse a été positive<sup>15</sup>. Par la suite, le suivi s'effectue à intervalles de trois mois<sup>11</sup>.

### **d) Coût**

Sur le marché américain, TheraSphere coûte 13 000 \$US. Il est possible de connaître le prix au Canada en communiquant avec MDS Nordion (entretien personnel du 19 juillet 2007 avec Tamra Benjamin, MDS Nordion, Ottawa Ontario). Le coût de la cure de traitement par SIR-Spheres s'élève à 14 000 \$US (entretien personnel du 6 mai 2007 avec Heather Winslade). Ces prix ne comprennent pas le coût de l'administration du traitement, ni le coût du suivi.

## Activités dans le domaine

La manipulation hormonale, la thérapie génique, l'immunothérapie, de nouveaux médicaments non cytotoxiques et l'inhibition sélective de l'angiogenèse et des facteurs de croissance constituent les nouvelles options thérapeutiques à l'étude dans le CHC<sup>12</sup>. Des microsphères à élution de médicament sont également mises à l'épreuve<sup>30</sup>. Des essais cliniques de phase III en

cours étudient le sorafénib, inhibiteur multikinase exerçant potentiellement une activité antitumorale étendue dans le CHC<sup>31</sup>.

Le traitement par les microsphères à l' $Y^{90}$  est à l'étude dans le traitement du cancer du sein ou de cancers neuroendocrines avec métastases au foie<sup>30</sup>. Les microsphères pourraient s'avérer utiles également en combinaison avec d'autres modalités thérapeutiques destinées au foie, comme l'ablation par radiofréquence et l'embolisation par cathétérisme<sup>30</sup>.

## Taux d'utilisation

Depuis 2003, MDS Nordion a offert TheraSphere pour traiter plus de 60 personnes atteintes de cancer hépatique au Canada (entretien personnel du 19 juillet 2007 avec Tamra Benjamin, MDS Nordion, Ottawa, Ontario).

Les microsphères d' $Y^{90}$  en résine (SIR-Spheres) ont été employées principalement avec la floxuridine intrahépatique dans le traitement des métastases hépatiques, particulièrement du cancer colorectal. TheraSphere quant à lui occupe une place dans le traitement du cancer colorectal métastatique qui s'est étendu au foie.

L'incidence du CHC et la mortalité des suites de la maladie seront en hausse dans les prochaines années au Canada en raison de la prévalence croissante des hépatites B et C. En revanche, les mesures de prévention, comme la vaccination contre l'hépatite B et les campagnes d'information sur l'hépatite C, viendront peut-être contrer cette hausse<sup>8,32</sup>.

## Questions d'implantation

La planification thérapeutique, la dosimétrie et les aspects techniques de l'administration des microsphères à l' $Y^{90}$  sont complexes, d'où la nécessité de la coordination experte du traitement par une équipe multidisciplinaire chevronnée, formée de radio-oncologues, de spécialistes de la médecine nucléaire, d'oncologues médicaux, d'hépatologues et de radiologistes interventionnels<sup>11,15</sup>. Les fabricants de microsphères

offrent des services éducatifs, de la formation sur les lieux et du soutien<sup>28,29</sup>. La distribution des produits est limitée aux établissements titulaires d'un permis de manutention de matières radioactives, notamment l'isotope Y<sup>90</sup><sup>19,29</sup>.

Les données probantes limitées provenant de plusieurs séries de cas indiquent que le traitement par les microsphères renfermant l'Y<sup>90</sup> est de nature essentiellement palliative, et peut diminuer la taille des tumeurs et allonger la survie. Dans quelques cas, la réduction de la taille de la tumeur rendra possible l'exérèse chirurgicale ou la transplantation.

Il importe de soupeser les risques et les avantages dans chaque cas au vu de l'éventualité de l'insuffisance hépatique ou d'autres incidents mettant la vie du patient en péril provoqués par le traitement.

Des données préliminaires révèlent que le traitement par les microsphères à l'Y<sup>90</sup> occasionnent moins d'effets indésirables que la chimioembolisation par cathétérisme artériel tout en étant aussi avantageux du point de vue de la survie<sup>20</sup>. Ce sont des essais cliniques comparatifs directs qui détermineront la place relative des microsphères contenant l'Y<sup>90</sup> par rapport aux autres options thérapeutiques dans le carcinome hépatocellulaire.

## Références

1. Schwartz JM, et al. Clinical features, diagnosis, and screening for primary hepatocellular carcinoma. In: *UpToDate* [base de données électronique]. Waltham (MA): UpToDate; 2007.
2. Arciero CA, et al. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7(5):399-409.
3. Clark HP, et al. *Radiographics* 2005;25 Suppl:S3-S23.
4. *Avis de conformité* [base de données électronique]. Ottawa: Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada; 2006. Accessible au : <http://www.nocdatabase.ca>
5. *Intrahepatic yttrium-90 microsphere therapy for primary liver cancer*. [TARGET Report 828]. Plymouth Meeting (PA): ECRI; 2006.
6. Goin JE, et al. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16(2 Pt 1):195-203.
7. Canadian Cancer Society, et al. *Canadian cancer statistics 2007*. Toronto: Canadian Cancer Society; 2007. Accessible au : <http://www.cancer.ca>
8. elSaadany S, et al. *Can J Public Health* 2002;93(6):443-6.
9. Bruix J, et al. *Hepatology* 2005;42(5):1208-36.
10. Mulcahy MF. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6(5):423-35.
11. Salem R, et al. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17(9):1425-39.
12. Liver Cancer. In: *Action Plan for Liver Disease Research: A Report of the Liver Disease Subcommittee of the Digestive Diseases Interagency Coordinating Committee*. Bethesda (MD): National Digestive Diseases Information Clearinghouse, National Institutes of Health; 2007. NIH Publication No 045491. p.137-43. Accessible au : [http://www2.niddk.nih.gov/NR/rdonlyres/6F72F147-036C-48A3-814E-9941A58D9EB6/0/ldrb\\_chapter14.pdf](http://www2.niddk.nih.gov/NR/rdonlyres/6F72F147-036C-48A3-814E-9941A58D9EB6/0/ldrb_chapter14.pdf)
13. Kennedy A, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(1):13-23.
14. Steel J, et al. *Psychooncology* 2004;13(2):73-9.
15. Salem R, et al. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17(8):1251-78.
16. Gates VL, et al. *Future Oncology* 2007;3(1):73- 81.
17. Medical Services Advisory Committee. *SIR-Spheres for the treatment of non-resectable liver tumours* [MSAC application 1082]. Canberra (Australia): Medical Services Advisory Committee; 2005 Aug. Accessible au : [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/AD35ED216E990FC7CA2571420004A192/\\$File/MSAC%201082%20-%20SIR-Spheres%20for%20the%20treatment%20of%20non-resectable%20liver%20tumours.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/AD35ED216E990FC7CA2571420004A192/$File/MSAC%201082%20-%20SIR-Spheres%20for%20the%20treatment%20of%20non-resectable%20liver%20tumours.pdf)
18. *SIR-Spheres® microspheres (Yttrium-90 Microspheres)* [notice]. Wilmington (MA): Sirtex Medical; 2006 Sep. SSL-US-07. Accessible au : [http://www.sirtex.com/usa/\\_data/page/549/US20Package20Insert1.pdf](http://www.sirtex.com/usa/_data/page/549/US20Package20Insert1.pdf)
19. *Package insert: TheraSphere® yttrium-90 glass microspheres*. Rev. 7. Ottawa: MDS Nordion; 2007. Accessible au : [http://www.nordion.com/therasphere/documents/package\\_insert.pdf](http://www.nordion.com/therasphere/documents/package_insert.pdf)
20. Geschwind JF, et al. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S194-205.

21. Dancey JE, et al. *J Nucl Med* 2000;41(10):1673- 81.
22. Carr BI. *Liver Transpl* 2004;10(2 Suppl 1):S107-S110.
23. Salem R, et al. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16(12):1627-39.
24. Kulik LM, et al. *J Surg Oncol* 2006;94(7):572-86.
25. Lau WY, et al. *Br J Cancer* 1994;70(5):994-9.
26. Lau WY, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(3):583-92.
27. Sangro B, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):792-800.
28. *TheraSphere®*. Ottawa: MDS Nordion; 2007. Accessible au : <http://www.therasphere.com>
29. *Sirtex Medical Limited*. Lake Forest (IL): Sirtex Medical Limited; 2007. Accessible au : <http://www.sirtex.com/>
30. Salem R, et al. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17(10):1571-93.
31. *Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (HCC)*. [New and Emerging Technology Briefing]. Birmingham (UK): National Horizon Scanning Centre (NHSC); 2006 Jan. Accessible au : [http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF\\_files/2006reports/SorafenibHCC.pdf](http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2006reports/SorafenibHCC.pdf)
32. Salem R, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66 (2 Suppl):S83-S88.

**Citer comme suit:** Allison C. *Les microsphères contenant de l'yttrium 90 (TheraSphere® et SIR-Spheres®) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire inopérable* [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 102]. Ottawa: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

\*\*\*\*\*

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce bulletin. Les opinions exprimées dans ce bulletin sont celles de l'ACMTS et ne représentent pas forcément celles de ses membres de comités consultatifs et de ses examinateurs.

L'ACMTS remercie les examinateurs externes qui ont eu l'obligeance de commenter les versions précédentes de ce bulletin. Examineurs : David Valenti, MD, Université McGill.

Conflit d'intérêt : le centre où exerce le Dr. Valenti utilise TheraSphere®.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)  
 ISSN 1486-2972 (imprimée)  
 CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS NO 40026386  
 RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT  
 ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À  
 AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET  
 DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ  
 600-865 AVENUE CARLING